

22883



IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Inventor Levent ONER et al
Patent App. 10/824,695
Filed 14 April 2004 Conf. No. 6805
For DISPERSIBLE ALENDRONATE MICROPARTICLE
 FORMULATION

Art Unit 4173 Examiner Mahyera, T
Hon. Commissioner of Patents
Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

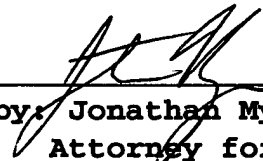
TRANSMITTAL OF PRIORITY PAPERS

In support of the claim for priority under 35 USC 119,
which is hereby reiterated, Applicant herewith encloses a certified
copy of each application listed below:

<u>Number</u>	<u>Filing date</u>	<u>Country</u>
2003/510	18 April 2003	TR.

Please acknowledge receipt of the above-listed documents.

Respectfully submitted,
K.F. Ross P.C.


by: Jonathan Myers, 26,963
Attorney for Applicant

21 February 2008
5683 Riverdale Avenue Box 900
Bronx, NY 10471-0900
Cust. No.: 535
Tel: 718 884-6600
Fax: 718 601-1099
Email: email@kfrpc.com

Enc: Priority Document

ge/

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Initial Application No
PCT/TR2004/000024

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/50 A61K31/663 A61K31/734

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 853 759 A (GARDNER COLIN R ET AL) 29 December 1998 (1998-12-29) cited in the application column 2, lines 32-67 column 3, lines 24-35	1-17
Y	WO 98/56360 A (PROCTER & GAMBLE) 17 December 1998 (1998-12-17) cited in the application page 6, paragraph 2-4 page 11, paragraph 1	1-17
Y	US 6 143 326 A (GABEL ROLF-DIETER ET AL) 7 November 2000 (2000-11-07) column 2, lines 50-55 column 3, lines 24-27 column 3, line 64 - column 4, line 7 column 4, line 66 - column 5, line 4	1-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2005

Date of mailing of the international search report

24/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vermeulen, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In **Patent Application No**
FR 2004/000024

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 773 429 A (FUISZ RICHARD C) 30 June 1998 (1998-06-30) column 1, line 66 - column 2, line 10	1-17
Y	WO 01/66119 A (DETTMAR PETER WILLIAM ; JOLLIFFE IAN GORDON (GB); MCPHERSON PAUL MURRA) 13 September 2001 (2001-09-13) cited in the application page 7, line 24 - page 9, line 13	1-17
Y	US 4 140 760 A (WITHINGTON ROGER) 20 February 1979 (1979-02-20) column 1, lines 47-57	1-17
P,Y	WO 03/043641 A (NOBEL ILAC SANAYII VE TICARET ; USLU ABDULLAH (TR)) 30 May 2003 (2003-05-30) page 4, lines 6-20	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/IR2004/000024

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5853759	A	29-12-1998	US 2001041165 A1	15-11-2001
			AT 256456 T	15-01-2004
			AU 712710 B2	11-11-1999
			AU 3005397 A	09-12-1997
			CA 2254060 A1	27-11-1997
			DE 69726879 D1	29-01-2004
			DE 69726879 T2	14-10-2004
			EP 1378234 A1	07-01-2004
			EP 0939624 A1	08-09-1999
			ES 2210529 T3	01-07-2004
			HK 1019555 A1	30-04-2004
			JP 2000511178 T	29-08-2000
			WO 9744017 A1	27-11-1997
			US 2003003147 A1	02-01-2003
			ZA 9704207 A	17-11-1997
WO 9856360	A	17-12-1998	AT 277606 T	15-10-2004
			AU 729912 B2	15-02-2001
			AU 7446098 A	30-12-1998
			BR 9810027 A	12-09-2000
			CA 2293815 A1	17-12-1998
			CN 1274279 T	22-11-2000
			DE 69826660 D1	04-11-2004
			EP 0989848 A2	05-04-2000
			HU 0004625 A2	28-06-2001
			WO 9856360 A2	17-12-1998
			JP 2002504112 T	05-02-2002
			NO 996116 A	11-02-2000
			NZ 503946 A	28-02-2003
			PL 337813 A1	11-09-2000
			RU 2193880 C2	10-12-2002
			SK 171899 A3	11-07-2000
			TR 200000111 T2	22-05-2000
			TW 542725 B	21-07-2003
			US 6165513 A	26-12-2000
			US 2003211156 A1	13-11-2003
			US 6569460 B1	27-05-2003
			ZA 9805010 A	26-02-1999
US 6143326	A	07-11-2000	DE 19615812 A1	23-10-1997
			AU 722516 B2	03-08-2000
			AU 2638297 A	12-11-1997
			BR 9708785 A	03-08-1999
			CA 2251886 A1	30-10-1997
			WO 9739755 A1	30-10-1997
			EP 0936913 A1	25-08-1999
			HU 9903407 A2	28-04-2000
			JP 2000508673 T	11-07-2000
			KR 2000010557 A	15-02-2000
			NO 984881 A	19-10-1998
			NZ 332314 A	27-03-2000
			PL 329347 A1	29-03-1999
			RU 2193881 C2	10-12-2002
			TR 9802108 T2	18-01-1999
			ZA 9703331 A	19-10-1998
US 5773429	A	30-06-1998	CA 2250221 A1	18-06-1998
			EP 0938319 A1	01-09-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IR2004/000024

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5773429	A		JP 2001508769 T WO 9825628 A1	03-07-2001 18-06-1998
WO 0166119	A	13-09-2001	AT 268181 T AU 4429801 A AU 2001244298 B2 BR 0109139 A CA 2402449 A1 CN 1420780 T DE 60103619 D1 EP 1265623 A2 ES 2217126 T3 WO 0166119 A2 GB 2362103 A ,B PL 360122 A1 US 2003130229 A1 ZA 200207994 A	15-06-2004 17-09-2001 21-10-2004 03-12-2002 13-09-2001 28-05-2003 08-07-2004 18-12-2002 01-11-2004 13-09-2001 14-11-2001 06-09-2004 10-07-2003 06-10-2003
US 4140760	A	20-02-1979	GB 1524740 A AU 509823 B2 AU 2830677 A BE 858003 A1 CA 1083964 A1 CY 1131 A DE 2738014 A1 FR 2369843 A1 HK 59681 A IE 45655 B1 JP 1006172 B JP 1538467 C JP 53059016 A KE 3175 A NL 7709307 A ,C NZ 184931 A ZA 7704920 A	13-09-1978 29-05-1980 08-03-1979 16-12-1977 19-08-1980 07-05-1982 18-05-1978 02-06-1978 11-12-1981 20-10-1982 02-02-1989 16-01-1990 27-05-1978 08-01-1982 11-05-1978 08-06-1979 28-03-1979
WO 03043641	A	30-05-2003	WO 03043641 A1	30-05-2003

Sen No 10/824695



EPA/EPO/OEB
D-80298 München
+49 89 2399-0
TX 523 656 epmu d
FAX +49 89 2399-4465

Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

Iskender, Ibrahim
Destek Patent Inc.
Tophane Ortapazar Cad. No. 7
Osmangazi 16040 Bursa
TURQUIE



Application No. 04 760 192.7 - 2114	Ref. PY2005-00053	Date 21.11.2007
Applicant Sanovel Ilac Sanayi Ve Ticaret Anonim Sirketi		

Communication under Rule 51(4) EPC

You are informed that the Examining Division intends to grant a European patent on the basis of the above application with the text and drawings as indicated below:

In the text for the Contracting States:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR

Description, Pages

1-6 as published

Claims, Numbers

1-17 filed with telefax on 03.04.2007

With the following amendments to the above-mentioned documents by the examining division

Claims, Numbers 1-6,8,10-14,16,17

Comments

claims 1-6,8,10-14,17: Article 84 EPC/Rule 88 EPC

claims 16: Article 52(4) EPC and Guidelines C-IV, 4.2

A copy of relevant documents is enclosed

The title of the invention in the three official languages of the European Patent Office, the international patent classification, the designated Contracting States, the registered name of the applicant and the bibliographic data are shown on the attached EPO Form 2056.



You are requested within a **non-extendable period** of four months of notification of this communication

1.	to file 1 set of translations of the claim(s) in the two other EPO official languages;		EUR
2a.	to pay the fee for grant including the fee for printing up to and including 35 pages;		
	Reference 007		750.00
2b.	to pay the printing fee for the 36th and each additional page;		
	number of pages: 0		
		Reference 008	0.00
3.	to pay the additional claim fee(s) (Rule 51(7) EPC);		
	number of claims fees payable:		
		Reference 016	0.00
		Total amount	750.00

Concerning the possibility of a request for accelerated grant pursuant to Article 97(6) EPC, reference is made to OJ EPO 2001, 459.

If you do not approve the text intended for grant but wish to request amendments or corrections, the procedure described in Rule 51(5) EPC is to be followed.

If this communication is based upon an auxiliary request, and you reply within the time limit set that you maintain the main or a higher ranking request which is not allowable, the application will be refused (Article 97(1) EPC, see also Legal Advice 15/05 (rev. 02), OJ 6/2005, 357).

If the enclosed claims contain amendments proposed by the Examining Division, and you reply within the time limit set that you cannot accept these amendments, refusal of the application under Article 97(1) EPC would result in the case that agreement cannot be reached on the text for grant.

In all cases except those of the previous two paragraphs, if the grant, printing or claims fees are not paid, or the translations not filed, in due time, the European patent application will be deemed to be withdrawn (Rule 51(8) EPC).

For all payments you are requested to use EPO Form 1010 or to refer to the relevant reference number.

After publication, the European patent specification can be downloaded free of charge from the EPO publication server <https://publications.european-patent-office.org> or ordered only from the Vienna sub-office upon payment of a fee (OJ EPO 2005, 126).

Upon request in writing each proprietor will receive the certificate for the European patent **together with one copy** of the patent specification only if the request is filed within the time limit of Rule 51(4) EPC. If such request has been previously filed, it has to be confirmed within the time limit of Rule 51(4) EPC. The requested copy is free of charge. If the request is filed after expiry of the Rule 51(4) EPC time limit, the certificate will be delivered without a copy of the patent specification.

Translation of the priority document(s)

If the translation of the priority document(s), as required by Article 88(1) EPC, or the declaration according to Rule 38(5) EPC has not yet been filed, Form 2530 will be despatched separately. The translation is to be filed within the above mentioned time limit (Rule 38(5) EPC).

Note on payment of renewal fees

If a renewal fee falls due between notification of the present communication and the proposed date of publication of the mention of the grant of the European patent, publication will be effected only after the renewal fee and any additional fee have been paid (Rule 51(9) EPC).

Under Article 86(4) EPC, renewal fees are payable to the European Patent Office until the year in which the mention of the grant of the European patent is published.

Filing of translations in the Contracting States

Pursuant to Article 65(1) EPC the following Contracting States require a translation of the specification of the European patent in their/one of their official language(s) (Rule 51(10) EPC), insofar this specification will not be published in their/one of their official language(s)

- within three months of publication of the mention of such decision:

AT	AUSTRIA	GB	UNITED KINGDOM
BE	BELGIUM	GR	GREECE
BG	BULGARIA	HU	HUNGARY
CH	SWITZERLAND /LIECHTENSTEIN	IT	ITALY
CY	CYPRUS	NL	NETHERLANDS
CZ	CZECH REPUBLIC	PL	POLAND
DE	GERMANY	PT	PORTUGAL
DK	DENMARK	RO	ROMANIA
EE	ESTONIA	SE	SWEDEN
ES	SPAIN	SI	SLOVENIA
FI	FINLAND	SK	SLOVAKIA
FR	FRANCE	TR	TURKEY

- within six months of publication of the mention of such decision:

IE IRELAND

The date on which the European Patent Bulletin publishes the mention of the grant of the European patent will be indicated in the decision on the grant of the European patent (EPO Form 2006).

The translation must be filed with the national Patent Offices of the Contracting or Extension States in accordance with the provisions applying thereto in the State concerned. Further details (e.g. appointment of a national representative or indication of an address for service within the country) are given in the EPO information brochure "National law relating to the EPC", and in the supplementary information published in the Official Journal of the EPO, or available on the EPO website.

Failure to supply such translation to the Contracting and Extension States in time and in accordance with the requirements may result in the patent being deemed to be void ab initio in the State concerned.

Note to users of the automatic debiting procedure

Unless the EPO receives prior instructions to the contrary, the fee(s) will be debited on the last day of the period of payment. For further details see the Arrangements for the automatic debiting procedure (see Supplement to OJ EPO 2, 2002).



Date 21.11.2007

Sheet 4

Application No.: 04 760 192.7

Examining Division:

Chairman:	Couzy, François
2nd Examiner:	Smeets, Dieter
1st Examiner:	Vermeulen, Stéphane



Schon, Michaela
For the Examining Division
Tel. No.: +49 89 2399 - 4561

Enclosure(s): Form 2056
 9 Copies of the relevant documents



T. C.
TÜRK PATENT ENSTİTÜSÜ

RÜÇHAN HAKKI BELGESİ

(PRIORITY DOCUMENT)

No: a 2003 00510

*Bu belge içerisindeki başvurunun Türk Patent Enstitüsü'ne yapılan
patent başvurusunun tam bir sureti olduğu onaylanır.*

*It is hereby certified that annexed hereto is a true copy of the application
2003/00510 for a patent)*


Patent Dairesi Başkanı
Mustafa BARAN
Patent Dairesi Başkanı
Ankara, 13/05/2004



T.C.

(19) TÜRK PATENT ENSTİTÜSÜ



(21) Başvuru No.
a 2003/00510

(22) Başvuru Tarihi
2003/04/18

(51) Buluşun tasnif sınıf(lar)ı
A61K

(74) Vekil
ONUR MUTLU (SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.)
Büyükdere Cad. Zagra İş Mrk C Blok Kat2 Maslak/
İSTANBUL

(71) Patent Sahibi
SANOVEL İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zağra İş Merkezi C Blok Kat:2 Maslak-İstanbul TR

(72) Buluşu Yapanlar
LEVENT ÖNER
Oyak Sitesi 5. Giriş Daire:4 Çankaya/Ankara TR

NİSA SAKARYA
Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zağra İş Merkezi C Blok Kat:2
34398-Maslak-İstanbul TR

ÜMIT ÇİFTER
Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zağra İş Merkezi C Blok Kat:2
34398-Maslak-İstanbul TR
ALİ TÜRKYILMAZ
Büyükdere Cad. Dereboyu Sok. Zağra İş Merkezi C Blok Kat:2
34398-Maslak-İstanbul TR

(54) Buluş Başlığı
Dağılan alendronat mikropartikül formülasyonu

(57) Özet
Bu buluş alendronatın özefagus ve midede ortaya çıkabilecek yan etkilerini azaltmak için oral yolla bir bardak suda disperse edilerek uygulanan tükrük PH'sına dayanıklı polimer ile kaplanmış alendronat mikropartikülleri, tedavi edici miktarda aljinik asit veya sodyum aljinat ile en az bir tatlandırıcı veya karışımını içeren paket formülasyonun hazırlanması ile ilişkilidir.

TARİFNAME**DAĞILAN ALENDRONAT MİKROPARTİKÜL FORMÜLASYONU**

5

TEKNIĞİN BİLİNER DURUMU

Bu buluş, oral yolla bir bardak suda disperse edilerek uygulanan tükrükte açılması engellenmiş tedavi edici miktarda alendronat (alendronat sodyum ya da alendronat monosodyum trihidrat) mikropartikülleri, aljinik asit veya sodyum aljinat ile en az bir tatlandırıcı veya karışımını içeren paket şeklindeki farmasötik şekillerle ilgilidir.

10

Sözkonusu buluş memelilerde kemik erimesini durdurmak için kullanılan alendronatın özefagus ve midede ortaya çıkabilecek yan etkilerini azaltma ile ilgilidir. Bu buluştaki yöntemler:

– Sodyum aljinat veya aljinik asitin alendronat kullanımı sırasında oluşabilecek özefajial reflü, ülser ve yanmayı önlemesi

15

– Alendronat sodyumun midede açığa çıkmasını sağlayarak özefagustan geçişi sırasındaki tahrişin önlenmesidir.

Alendronat sodyum kimyasal olarak (4-amino-1-hidroksibutildien) bifosfonik asitin monosodyum trihidrat tuzudur. Hastalar alendronat kullandıktan sonra mide ekşimesinden şikayet ederler. Alendronat sodyum tabletlerinin bir bardak su ile alınması önerilmektedir. Bir bardak su ile alınmayan alendronat tabletlerinin irritasyona neden olduğu U.S. Patent No. 5,853,759'da belirtilmiştir.

20

Günümüzde alendronatla tedavi, sürekli günlük doz ile yapılan tedavi ve belirli aralıklarla yapılan tedaviler (üç günde bir defa, haftada bir defa veya 15 günde bir defa gibi) olarak gruplandırılabilir. Heriki tedavi şeklinde de alendronatın özefajial reflü, midede yanma, özefajit gibi bozukluklara neden olduğu bilinmektedir. PCT Başvuru No. WO 99/04773 patent gastrointestinal yan etkileri azaltmak için belirli aralıklarla alendronatla tedavi ile ilgili olup, alendronatın haftada iki, haftada bir, iki

25

30

haftada bir veya ayda iki kez kullanılması ile ilgilidir. Bu patentte ayrıca farmasötik

bileşimin H₂ reseptör blokörleri ve/veya proton pompa inhibitörleri ile kombine kullanımından da bahsedilmektedir.

Alendronat'ın efervesan formülasyonları U.S. Patent No. 5,853,759'da açıklanmıştır, ayrıca sıvı alendronat formülasyonlarına ilişkin hazırlama yöntemleri PCT Başvuru No. WO 98/14196 'da açıklanmıştır. Bu patentlerde alendronat çözünmüş haldededir, tükrükle temas eden eden alendronat çözünmüş halde bulunan alendronattır.

10 PCT Başvuru No. WO 01/01991 patentte geliştirilmiş yüzey özelliklerine sahip bifosfonat tabletlerinden bahsedilmiştir.

PCT Başvuru No. WO 02/00204 bifosfonatların özellikle alendronik asit ve tuzlarının gastrik geçişine, tannik asit ve süper dağıtıcıların etkisi ile ilişkilidir.

15

PCT Başvuru No. WO 98/56360 bifosfonat tabletlerin hızlı özefagus geçişleri ile ilgilidir.

20

PCT Başvuru No. WO 97/39755'da İbandronat'ın iç fazda yer aldığı hızlı salım sağlayan kaplanmış dozaj şekilleri açıklanmıştır.

25

PCT Başvuru No. WO 95/0881 enterik kaplı alendronat farmasötik dozaj şekilleri ilgili çalışmaları içermektedir. Bu patentin bu çalışmadan farklı yönlerinden biri, kaplama materyali olarak mide asitine dayanıklı, barsak pH'sında açılan polimerlerin kullanılmasıdır.

30

Sodyum aljinat; gastrointestinal reflü, midede yanma ve özefajit durumlarında kullanılmaktadır. EP-A-0059221 no'lu patentte aljinik asit ve suda çözünen tuzlarına ilişkin bileşimlerin gastrointestinal kanalda koruyucu etkisi bildirilmiştir. PCT Başvuru No. WO 01/66119'da aljinik asit ve sodyum aljinat içeren paket formülasyonunun da olduğu bileşimler verilmiş olup, bu çalışmalar sodyum aljinat ve aljinik asitin tükrük

pH'sına dayanıklı polimerle kaplanmış alendronat mikropartikülleri ile kombinasyonunu kapsamamaktadır. PCT Başvuru No. 99/04773'da bahsedilen sodyum aljinat'ın farmasötik dozaj şekli hazırlamada yardımcı madde olarak kullanılabileceği belirtilmiş, Alendronat'ın özefajial reflü veya mide yan etkileri nedeniyle formülasyona tedavi edici miktarda ilave edileceği belirtilmemiştir. Sodyum aljinat veya aljinik asit ticari olarak FMC veya Monsanto'dan sağlanabilir (Örneğin; Protanal LFR 5/60 veya Munucol LB gibi.)

Bu buluş oral yolla bir bardak suda disperse edilerek uygulanan tükrük pH'sına dayanıklı polimer ile kaplanmış alendronat mikropartikülleri, tedavi edici miktarda aljinik asit veya sodyum aljinat ile en az bir tatlandırıcı veya karışımını içeren paket formülasyonun hazırlanması ile ilişkilidir.

BULUŞUN AÇIKLANMASI

Alendronat'ın yemek borusunu tahriş etmesine bağlı olarak yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu tahrişin önlenmesi için bu buluştaki yaklaşımlardan biri alendronat partiküllerinin yemek borusu ile temasının önlenmesidir. Bu nedenle tükrük pH'sına dayanıklı polimerle alendronat partikülleri kaplanmıştır. Alendronat'ın ekstrusiyon-yuvarlama, kazan veya akışkanlaştırıcı yatak yöntemleri ile mikropartikülleri hazırlanabilir. Hazırlanan mikropartiküller kazanda veya akışkanlaştırıcı yatakta tükrük pH'sına dayanıklı polimer ile kaplanır. Tükürükte (nötr pH'da) çözünmeyen polimerler, mide pH'sında çözünen polimerler örneğin; aminoalkilmetakrilat kopolimerleri ve polivinil asetal dietilaminoasetat gibi polimerler kaplama amacıyla kullanılabilir. Ticari olarak Röhm Pharma'da üretilen Eudragit E kaplamada kullanılabilir.

Hazırlanan alendronat mikropartikülleri, kuru bir ortamda sodyum aljinatla karıştırılır. Daha sonra tatlandırıcı madde ve diğer yardımcı maddeler eklenerek paket hazırlanır.

Formülasyona iyi bir tat sağlamak amacıyla aspartam, potasyum asesülfam, sodyum sakkarin, şeker ve türevleri, mannitol ve sorbitol gibi polioller, monoamonyumglisirhizinat yalnız ve karışım halinde kullanılabilir.

- 5 Paketlerin üretiminde seyrelticiler (laktoz, mikrokristal selüloz gibi). kaydırıcılar (magnezyum stearat, talc ve PEG 6000 gibi) , dağıtıcı maddeler (karboksimetilselüloz, cross-povidon, karboksimetil nişasta gibi) yüzey etkin maddeler tat ve koku verici maddeler tek başlarına veya karışımları halinde kullanılabilir.

10

Ağızda ve yemek borusunda alendronat'ın tahriş edici etkisini önlemek için alendronat mikropartikülleri nötral pH'da (tükürüğün pH'sına karşılık geldiğinden) çözünmeyen polimerle kaplanır. Bu polimer mide pH'sında çözünmeli (pH 1-4), tükürük pH'sında pH (6-7.5) çözünmemelidir.

15

Hazırlanan dağılan mikropartiküler paket formülasyonu bir bardak suda disperse edildiğinde kaplanmış alendronat partiküllerinden tercihan 3 dakikada alendronat açığa çıkmamalıdır. PH 6.5' da 3. dakika sonunda en fazla %10 alendronat çıkmasına izin verilir.

20

Hazırlanan dağılan mikropartiküler paket formülasyonu ile 0.1 N HCl'de (mide ortamı, pH 1.2) 900 rpm'de (USP XXIV pedal yöntemi) çözünme deneyi yapıldığında alendronat'ın 30. dakika sonunda en az %85'i çözünmelidir.

25

ÖRNEK

- a. Tükürük pH'sına dayanıklı polimerle kaplanmış alendronat mikropartiküllerinin üretimi

Alendronat partikülleri aşağıdaki karışım ile agregasyona tabii tutulur.

Alendronat	13.05 mg – 91.35 mg
PVP K30	1 mg – 14 mg
Etanol	6 mg – 84 mg

30

Püskürterek kaplama yöntemi ile etanolde çözündürülmüş olan polivinilprolidon ile alendronat agrege edilir. Agrege olan partiküller aşağıdaki karışım ile kaplanır.

	Eudragit E100	10 mg – 280 mg
	Etanol	50 mg – 400 mg
5	Aseton	50 mg – 400 mg
	Kolloidal silika	2 mg – 15 mg

b. Paket hazırlanması

Hazırlanan kaplanmış mikropartiküllerden 10 mg alendronik asite eşdeğer miktarda

10 kaplanmış mikropartikül alınır.

	10 mg alendronik asite eşdeğer kaplanmış mikropartikül	26 mg
	Şeker	4648.9 mg
	Sodyum aljinat (Protanal LFR 5/60)	300 mg
	Sakarin sodyum	0.1 mg
15	PEG 6000 (kaydırıcı)	25 mg

Çözünme Testi

Çözünme testi 900 ml 0.1 N HCl'de (pH 1.2) yapılmıştır. USP XXIV'de verilen koşullarda pedal yöntemi kullanılarak 50 rpm'de yapılmıştır. 30. dakika sonunda alendronat'ın %89'u çözünmüştür.

Tükrük pH'sında (nötr pH, pH 6.5) bir bardak suda dağıtılan paket içindeki karışımdan alendronatın çözünmeme testi:

25 Hazırlanan paket karışımı 1 bardak suda disperse edilerek kullanılacağından karışım; 1 bardak suda disperse edilmiş, pH 6.5'da 3 dakika sonunda alendronatın %4'ü çözünmüştür.

İSTEMLER

1. Tedavi edici miktarda oral yolla suda disperse edilerek uygulanan

a. Nötr pH'da (tükürük pH'sı, pH: 6 – 7.5) çözünmeyen polimerle kaplanmış alendronat mikropartikülleri ve Aljinik asit veya sodyum aljinat veya karışımlarını içeren

b. Mide pH'sında (pH: 1 – 4) 30. dakikada en az %85 alendronatın çözündüğü

c. pH 6 – 7.5'de (yaklaşık tükürük pH'sı) sudaki dispersiyon ortamında tercihan çözünmüş alendronatın olmadığı veya 3. dakikada en fazla %10 alendronatın çözündüğü

formülasyonlarla ilgilidir.

2. İstem 1'de tarif edilen tedavi edici karışım kaydırıcılar, seyrelticiler ve koku maddeleri ile en az bir tatlandırıcı veya bunların karışımını içerir.

3. İstem 2'de tarif edilen seyrelticilerden laktoz ve mikrokristal selüloz tercih edilir.

4. İstem 2'de tarif edilen tatlandırıcılardan, aspartam, potasyum asesülfam, monoamonyumglisirhizinat, sodyum sakarin, şeker ve türevleri, polioller ve türevleri tek başlarına veya karışım halinde tercihen kullanılır.

5. İstem 1'de tarif edilen tükürük pH'sına dayanıklı polimerlerden polivinil asetat dietilaminoasetat ve butil metakrilat/(2-dimetilaminoetil)metakrilat/metil metakrilat kopolimerleri tercih edilir.

6. İstem 5'de tarif edilen polimerlerden Eudragit E100 tercih edilir.

7. İstem 1'de tarif edilen tedavi edici karışım bir bardak suda (250 ml) disperse edildiğinde %0.001 a/h ile %2 a/h arasında alendronat içeren formülasyonlardır.

8. İstem 1'de tarif edilen karışım içinde bulunan alendronat, alendronat monosodyum trihidrat'tır.

9. İstem 1'de tarif edilen tedavi edici karışım bir bardak suda (250 ml) disperse edildiğinde %0.001 a/h ile %3 a/h arasında aljinik asit veya sodyum aljinat veya bunların karışımını içeren formülasyonlar.

TARİH – İMZA

16.06.03

